

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1928

THÈSE

N° 61

POUR

LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'État)

Soutenue devant la FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS en 1928

PAR

JAROSLAV LEBDUŠKA

Né le 21 janvier 1902, à Bestvina (Tchécoslovaquie)

Docteur Vétérinaire

Chef des travaux de l'Institut de Pharmacologie de l'Ecole Vétérinaire de Brno
(Tchécoslovaquie)

ÉTUDE

Biologique et Pharmacodynamique

de la Carbamide, de la Sulfo-Carbamide

et de l'Hyposulfite de Soude

JURY :

Président : TIFFENEAU, professeur à la Faculté de Médecine.
Assesseurs { NICOLAS } professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire
 { MAIGNON } d'Alfort.

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, rue Monsieur-le Prince (VI^e Arr.)

1928

THÈSE
POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1928

THÈSE

N° 61

POUR

LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'État)

Soutenue devant la FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS en 1928

PAR

JAROSLAV LEBDUSKA

Né le 21 janvier 1902, à Bestvina (Tchécoslovaquie)

Docteur Vétérinaire

Chef des travaux de l'Institut de Pharmacologie de l'Ecole Vétérinaire de Brno
(Tchécoslovaquie)

ÉTUDE

Biologique et Pharmacodynamique

de la Carbamide, de la Sulfo-Carbamide

et de l'Hyposulfite de Soude

JURY :

Président : TIFFENEAU, professeur à la Faculté de Médecine.
Assesseurs (NICOLAS) professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire
(MAIGNON) d'Alfort.

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, rue Monsieur-le Prince (VI^e Arr.)

1928

Personnel enseignant de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort

DIRECTEURS HONORAIRES

MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

DIRECTEUR

M. E. NICOLAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Ecoles Vétérinaires,
P.-J. CADIOT, A. RAILLIET, H. VALLÉE

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques.....	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale.....	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie.....	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; zoologie.	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémilogie et propédeutique.....	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure.....	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique.....	MOUSSU.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique.....	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies.....	Petit.
Zootéchnie et économie rurale.....	DECHAMBRE.
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale.....	DECHAMBRE et HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale.....	VERGE.

AGRÉGÉS.

MM. LESBOURYES, VERGE

CHEFS DE TRAVAUX

MM. DELMER.
LESBOURYES.

MM. MONVOISIN.
MOUSSU (R.).

M. VERGE.



La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Dont la vie entière consacrée au travail
et au bonheur des siens sera pour nous le
meilleur des exemples.

Humble témoignage de notre très vif
amour filial.

A MES SOEURS ET A MON FRÈRE

En témoignage de toute notre affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. NICOLAS

Directeur de l'Ecole vétérinaire d'Alfort

Professeur de Chimie et de Physique de l'Ecole d'Alfort

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail
et dont les conseils et l'enseignement nous
furent toujours des plus précieux. Qu'il
veuille bien croire à nos plus respectueux
sentiments de reconnaissance et de notre
profonde estime.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. MAIGNON

Professeur de Physiologie de l'Ecole vétérinaire d'Alfort

Hommage de notre profond respect et
de notre vive gratitude pour l'amitié qu'il
n'a cessé de nous témoigner et pour le
bon accueil qu'il nous fit dans son labo-
ratoire.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. VALLÉE

Directeur du Laboratoire National de Recherches d'Alfort

Directeur honoraire de l'Ecole vétérinaire d'Alfort

En gage de respectueuse reconnaissance pour la grande bienveillance dont il a toujours fait preuve à notre égard, dans le laboratoire de qui nous avons trouvé le plus affable accueil.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Professeur de Pharmacologie et de Matière Médicale

de la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Notre vive gratitude en souvenir de l'amabilité qu'il nous a réservé lors de notre arrivée à Paris.

A MONSIEUR RINJARD

Chef de Travaux du Laboratoire National

de Recherches d'Alfort

Tous nos remerciements pour les excellents conseils et pour l'amitié qu'il nous a prodigués.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DELBET

De la Faculté de Médecine de Paris

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. GLEY

Professeur au Collège de France

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PECH

De la Faculté de Médecine de Montpellier

Hommage respectueux pour le bon
accueil qu'ils nous ont réservé pendant
notre séjour à Paris.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. GAYET

*Chef de laboratoire de la Clinique Médicale
de l'Hôtel-Dieu*

A MONSIEUR PAUL ALLÉON

*Recteur de l'Université de Prague
Chevalier du Lion Blanc*

Hommage de mon inaltérable gratitude
pour sa grande affabilité et tous les bons
soins, dont nous garderons toujours le
souvenir.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BECKA

Recteur de l'Ecole vétérinaire de Brno

A MONSIEUR LE PROFESSEUR O. RYBAK

*Professeur de Pharmacologie
de l'Ecole vétérinaire de Brno*

Qui ont été nos premiers maîtres de la
science et auxquels nous devons toute
notre gratitude.

A TOUS MES MAITRES

de l'Ecole vétérinaire d'Alfort

A TOUS NOS MAITRES

de l'Ecole vétérinaire de Brno

Etude biologique et pharmacodynamique de la Carbamide de la Sulfo-Carbamide et de l'Hyposulfite de soude

INTRODUCTION

Les recherches systématiques sur les substances antioxydantes sulfurées et leur emploi en médecine n'ont pas, jusqu'à présent, trouvé beaucoup de place dans les travaux médicaux. Mais, depuis quelques années, on constate que les efforts s'orientent de plus en plus vers l'étude de leur pouvoir pharmacodynamique. Et, en vérité, cette orientation semble légitime ; car il est permis, n'est-il pas vrai, d'entrevoir l'influence que peuvent avoir ces composés sur l'organisme, où les phénomènes d'oxydation et de réduction tiennent tant de place.

Au point de vue thérapeutique, ces substances peuvent manifester leur action d'une part par leur propriété antioxydante, d'autre part par le soufre. Une fois libéré de la molécule et à l'état naissant, ce soufre est capable de former avec d'autres corps (toxines, lourds métaux, etc...) des composés insolubles, et il agit, en général, d'une façon beaucoup plus efficace que sous n'importe quelle autre forme. De même, quant à la propriété antioxydante,

il apparaît rationnel de penser que son action doit être bienfaisante au cours de certaines maladies, où précisément les combustions sont augmentées.

Jusqu'ici, l'hyposulfite de soude a été à peu près le seul corps qu'ont expérimenté quelques auteurs dans le diagnostic (procédé de NYRM, 13) et dans la thérapeutique de certaines maladies. Mais aucune analyse fondamentale et profonde de son action n'avait été faite. Dans nos travaux précédents (LEBDUSKA, 7 et 8), nous nous sommes attachés à l'étude de la toxicité de l'hyposulfite de soude, et de son influence sur certaines fonctions physiologiques. Les résultats ont été assez intéressants pour nous encourager à poursuivre nos recherches d'une façon systématique. Ayant pris ainsi un grand intérêt à l'étude des substances antioxydantes sulfurées, nous avons accepté avec reconnaissance l'idée de M. le Directeur NICOLAS, Professeur de la Chaire de Chimie et de Physique de l'Ecole d'Alfort, de poursuivre sous sa bienveillante direction ses recherches comparatives sur la sulfo-urée et sur l'urée.

L'action antioxydante de la sulfo-urée a été mentionnée pour la première fois par SISLEY (21 et 22) et puis par SEYVETZ et SISLEY (19). Ces auteurs ont constaté que la thio-urée protège le tissu de soie contre l'oxydation mieux encore que les autres matières en usage dans l'industrie. De son côté, M. le Directeur NICOLAS a entrepris des recherches sur la toxicité de la sulfo-urée vis-à-vis des végétaux (E. NICOLAS et G. NICOLAS, 10). Les résultats ont montré une toxicité très accusée pour ces derniers. Il lui a paru très intéressant d'élargir le cadre de ces expé-

riences, en les transportant chez les animaux et les bactéries et en faisant une étude comparative de la sulfo-urée et de l'urée. C'est alors que nous avons commencé nos travaux, dont les résultats ont été publiés à l'Académie des Sciences (E. NICOLAS et J. LEBDUSKA, 11 et 12).

Dans cette thèse, nous nous sommes efforcés, en donnant les détails de nos expériences, de montrer les rapports qui existent entre l'urée et la sulfo-urée d'une part, et entre la sulfo-urée et l'hyposulfite de soude d'autre part, dans les cas où un intérêt immédiat motive cette étude. Dans le chapitre second de ce travail, nous rapporterons nos expériences microbiologiques. Nous avons utilisé l'opacimètre-diffusimètre de BAUDOIN-BENARD (2), appareil sur lequel nous donnerons notre avis quant à son emploi en microbiologie.

Le plan général que nous avons adopté est le suivant :

CHAPITRE I

Etude physiologique.

Action des substances en question sur :

- A. — La coagulation du sang.
- B. — L'hémolyse.
- C. — Le système cardio-vasculaire.
- D. — Le système respiratoire.
- E. — La sécrétion urinaire et biliaire.
- F. — Le système nerveux.

Posologie, toxicologie.

CHAPITRE II

Etude microbiologique.

La partie chimique de ce travail a été poursuivie dans le laboratoire de M. le Directeur NICOLAS. M. le Directeur fut pour nous, en toutes circonstances, un guide précieux et nous a témoigné toujours une amabilité dont nous garderons à jamais le souvenir.

M. MAIGNON, Professeur de Physiologie à l'Ecole d'Alfort, nous a réservé un accueil particulièrement bienveillant auprès de lui. Il a mis à notre disposition son matériel si complet et nous a donné l'occasion d'admirer la méthode parfaite de travail, qui est la caractéristique de son laboratoire.

Nos recherches microbiologiques ont été réalisées dans le Laboratoire National de Recherches de M. VALLÉE, à Alfort. Les conseils si compétents de M. VALLÉE et de M. RINJARD nous ont été d'une grande utilité et ont facilité beaucoup notre tâche.

A tous, nous adressons nos bien vifs remerciements et nous les prions de trouver ici l'assurance de notre profonde estime.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

Etude comparative de l'action de la sulfo-urée et de l'urée sur la coagulation du sang

Ayant constaté dans des travaux précédents sur l'hypo-sulfite de soude l'action anticoagulante de ce sel, il nous a paru très intéressant d'effectuer des recherches analogues pour la thio-urée et, en second lieu, pour l'urée. La bibliographie ne nous a donné aucune indication concernant cette question.

La technique employée a été la suivante : Nous disposions de deux séries d'éprouvettes, les unes contenant 10 cm. d'une solution de sulfo-urée dont la concentration était régulièrement croissante et variait entre 0,5 et 10 %, les autres des solutions de l'urée, dont les concentrations étaient exactement les mêmes que celles de la première série. Puis, au moyen d'un fin trocart qui nous donnait le sang veineux d'animaux d'expérience, nous avons fait tomber dans chaque éprouvette 10 cm. de ce sang. Après l'agitation, nous les avons placées dans une étuve à 37° et toutes les dix minutes nous nous rendions compte de l'état du mélange.

En même temps, une éprouvette renfermant du sang en nature nous servait de témoin.

Le tableau suivant donnera, à titre d'exemple, les résultats d'une expérience que nous avons faite avec du sang de cheval :

EXPÉRIENCE IV

*Sang prélevé à la jugulaire d'un cheval hongre
de 5 ans*

TAUX de la solution de sulfo-urée	QUANTITÉ EMPLOYÉE de sang et de la solution	TAUX de la concentration du sang en sulfo-urée	COAGULATION survenue après minutes
0,5	10 ccm.	0,25	50
1,0		0,5	55
2,0		1,0	55
4,0		2,0	55
6,0		3,0	85
7,0		3,5	(Après 48 heures le sang n'est pas encore coagulé)
8,0		4,0	
10,0		5,0	

TAUX de la solution d'urée	QUANTITÉ EMPLOYÉE de sang et d'urée	TAUX de la concentration du sang en urée	COAGULATION survenue après minutes
0,5	10 cc.	0,25	30
1,0		0,5	35
2,0		1,0	35
4,0		2,0	35
6,0		3,0	35
7,0		3,5	35
8,0		4,0	40
10,0		5,0	60
Témoin	10 cc. de sang	0	20

L'hémolyse était importante dans chaque éprouvette contenant l'urée et sulfo-urée.

Les résultats expérimentaux nous permettent de conclure qu'il y a un ralentissement dans la vitesse de coagulation du sang quand le taux de la *sulfo-urée* varie entre 0,25 et 3 %. Avec taux de 1,5 à 3 %, nous avons obtenu la coagulation après une heure et même deux heures ; quand la concentration dépasse 3,5 %, le sang ne se coagule plus. Nous avons constaté dans nos travaux précédents une action analogue de l'hyposulfite de soude, opposant un obstacle à la coagulation du sang lorsqu'il y est contenu au taux de 2,5 %. Il reste encore à déterminer si ce phénomène est dû à l'action de l'atome de soufre ou à celle du pouvoir réducteur de l'hyposulfite et de la sulfo-urée.

En ce qui concerne l'urée, les résultats sont très différents. Quand la concentration d'une solution d'urée dans le sang varie entre 0,25 et 5 %, la vitesse de coagulation est beaucoup plus rapide que pour des concentrations semblables de solutions de sulfo-urée, et entre 3,5 et 5 %, on obtient une coagulation qui se produit entre 35 et 60 minutes.

*Etude de l'action de la thio-urée et de l'urée
sur les globules rouges*

Nous avons aussi étudié comparativement l'action hémolytique de la sulfo-urée et de l'urée. La bibliographie nous donne quelques communications relatives à l'action hémolytique de l'urée. KOLLIKER (6) a constaté qu'une solution d'urée à 12 % dans l'eau était hémoly-

sante *in vitro* pour le sang de la grenouille. GRÉHANT (4), dans un travail sur la toxicité de l'urée, signale qu'une solution d'urée dans l'eau est parfois hémolysante *in vivo* à 10 % pour le sang du chevreau.

Dans notre étude, nous avons utilisé des globules rouges provenant du sang artériel et veineux du cheval et du chien. Les prélèvements ont été faits dans des éprouvettes qui contenaient comme solutions anticoagulantes soit de l'oxalate de soude à 1,6 %, isotonique avec le sérum sanguin d'après WIDAL (23), soit de l'hyposulfite de soude à 25 %, de façon qu'après mélange, le sang renferme 3 % de ce sel. On a centrifugé alors pendant 15 minutes à la vitesse de 4.000 tours, avec l'oxalate ou l'hyposulfite ; cette opération terminée, nous n'avions aucune hémolyse. Puis, après décantation, les globules rouges ont été lavés avec du sérum physiologique, centrifugés, décantés à nouveau et enfin mis en suspension épaisse dans du sérum physiologique. 1/2 cc. a été alors distribué dans des tubes contenant des solutions croissantes de sulfo-urée et d'urée, leur taux variant entre 0,5 et 10 %. D'autres tubes, renfermant du sérum physiologique à la place de ces solutions, nous servaient de témoins.

Les tableaux suivants relatent les résultats que nous avons obtenus.

EXPÉRIENCE II (*La thiourée*)

Sang veineux d'un cheval hongre de 12 ans ; solution anticoagulante : l'hyposulfite de soude

CONCENTRATION DE LA SOLUTION DE SULFO-URÉE	TÉMOIN SÉRUM PHYSIOLOGIQUE										
	0,5 %	0,6	0,75	0,9	1,0	1,1	1,4	1,5	2,0	3,0	5,0
Quantité employée de la solution de sulfo-urée.	5 cc.										
Quantité employée de la suspen- sion des globules rouges.	0,5 cc.										
Résultat obtenu.	Hémolyse dans tous les cas										
	Pas d'hémolyse										

Presque dans tous les cas, l'hémolyse a été absolument complète et ne donnait après 24 heures aucun dépôt.

Ayant alors obtenu, dans ces expériences, l'hémolyse même avec des solutions isotoniques au sérum physiologique, il faut admettre que la sulfo-urée et l'urée ont une action hémolysante spécifique exercée sur les globules rouges *in vitro*.

Quant à l'étude de l'action hémolysante *in vivo* de ces substances, nous avons pu l'étudier au cours de nos expériences sur la toxicité. Nous avons injecté dans la veine saphène d'un lapin une solution de sulfo-urée à 10 %, à raison de 5 ccm. par minute. Pendant cette injection continue, nous avons prélevé plusieurs fois du sang et nous avons constaté qu'après l'injection de 60 cc., le sang n'était pas hémolysée, mais après 100 cc., l'hémolyse est manifeste.

La toxicité de la sulfo-urée et de l'urée

Nos études ont porté ensuite sur la toxicité de ces substances. Jusqu'à présent, l'urée seule a été l'objet de ces recherches et il faut surtout citer le travail récent, très poussé, de GRÉHANT, dont nous utiliserons les conclusions pour les comparer aux nôtres. Il faut également noter les communications de RICHET et de MOUTARD-MARTIN (17), qui ont étudié surtout l'élimination de l'urée et son action diurétique ; puis celles de POISEULLE et GOBLEY (15), QUINQUAUD (18) et GALLOIS (3), où ces auteurs montrent l'action toxique de l'urée. Enfin, BACKMANN (1) constate sur le cœur des mammifères isolé l'action légèrement excitante de ce produit.

En ce qui est de la sulfo-urée, nous avons trouvé dans le Dictionnaire de Chimie de WURTZ (24) le passage suivant . « La sulfo-urée, ingérée même à assez haute dose, n'exerce sur l'économie aucune influence appréciable. » Mais nous n'avons pas réussi de nous procurer la note existante de LUCINI et CABIBBE (9).

De l'étude de la toxicité de l'urée par GRÉHANT, il résulte que :

1° Les conditions de toxicité sont liées à l'importance de la dose injectée et à la vitesse de l'injection ;

2° L'injection de la solution d'urée donne lieu à des convulsions, même lorsque l'animal doit survivre ;

3° Les doses toxiques sont : pour les cobayes, de 6 gr., 1 par kilogramme de poids vif ; pour les lapins, de 5 gr. 5 à 8 gr. 2, suivant la rapidité avec laquelle l'injection est pratiquée ; pour les chiens, en moyenne de 3 gr. 7 à 12 gr. 2, dans les mêmes conditions. Pour un chevreau, la dose de 7 gr. 1 par kilogramme a produit la mort, l'injection étant faite avec une solution d'urée à 10 %, à raison de 3 ccm. par minute.

Nous nous sommes efforcés d'établir les résultats analogues pour la sulfo-urée, en observant les phénomènes respiratoires, cardiaques et vasomoteurs.

L'injection de la solution de sulfo-urée à 10 % a été pratiquée dans la veine saphène des sujets, anesthésiés par le chlorhydrate de morphine à la dose de 0 gr. 005 à 0 gr. 01 par kilogramme pour les chiens ; de 0 gr. 03 à 0 gr. 05 pour les lapins. Le tracé respiratoire a été établi grâce au tambour de MAREY ; l'activité du cœur et la pression sanguine ont été enregistrées au moyen d'un

manomètre à mercure muni d'une canule introduite dans la carotide et contenant une solution anticoagulante d'hyposulfite de soude.

Nous donnons dans les procès-verbaux suivants les résultats de quelques expériences :

EXPÉRIENCE I

Lapin de 9 mois, poids 2 kg. 25

Pendant la première demi-minute, on a injecté 25 cc. d'une solution de sulfo-urée à 10 %, correspondant à la quantité de 1 gr. 1 de sulfo-urée par kilogramme de poids vif. Par la suite, l'injection n'était poussée qu'à raison de 5 à 6 ccm. par minute. 245 ccm. de cette solution, soit 11 gr. 1 de sulfo-urée par kilogramme de poids vif, ont produit la mort.

Le tracé nous indique, au début de l'injection, un abaissement peu accusé de la pression sanguine ; le rythme cardiaque et respiratoire sont accélérés. Au cours de l'expérience, la pression sanguine subit une diminution continue, la respiration s'affaiblit en augmentant de rapidité. La mort est précédée de crises cloniques, le rythme cardiaque se ralentit, l'amplitude des contractions étant augmentée. L'arrêt de la respiration précède celui du cœur. L'autopsie n'a permis de déceler aucune modification organique.

EXPÉRIENCE II

Chien de 7 ans, poids 23 kgs.

L'injection a été poussée à raison de 5 cc. à la minute. La dose de 83 gr. 5, soit 33 gr. 63 par kilogramme de

poids vif, a permis une survie de 18 heures. L'activité du cœur s'est ralentie au cours de l'expérience sans diminution de la tonicité du choc. La respiration n'a subi qu'un léger ralentissement, ces deux fonctions ayant, par la suite, subi une accélération notable. Des crises cloniques ont précédé la mort. L'autopsie a révélé de l'hémolyse, une inflammation hémorragique de l'intestin grêle et de la congestion rénale.

EXPÉRIENCE III

Chien de 3 ans, poids 13 kg. 5

L'injection est faite à raison de 8 cc. à la minute. La dose totale injectée est de 1.360 centimètres cubes, soit 10 gr. par kilogramme de poids vif, et a permis une survie de 4 heures. On constate, au début de l'expérience, un ralentissement du rythme cardiaque, plus tard suivi d'une accélération notable, l'amplitude des mouvements restant assez longtemps constante. La respiration a subi les mêmes variations. L'autopsie a permis de constater des troubles semblables à ceux de l'expérience précédente.

Les résultats permettent de conclure, en les comparant à ceux de GRÉHANT, à une toxicité de l'urée plus marquée que celle de la sulfo-urée, en ce qui concerne le lapin principalement. Nous avons constaté la mort au bout de 43 minutes en employant une dose de 11 gr. 1 de sulfo-urée par kilogramme de poids vif. GRÉHANT a obtenu des résultats analogues au bout de 35 minutes, — temps voisin de celui de notre expérience — d'une part avec une dose de 5 gr. 5 d'urée, au bout de 1 heure 24 minutes,

d'autre part avec une dose de 7 gr. 7 d'urée. Une injection de sulfo-urée, pendant ce temps employé par GRÉHANT, exigerait une dose bien plus élevée encore que celle dont nous avons fait usage. Pour obtenir la mort d'un lapin par une injection faite à raison de 0 gr. 06, GRÉHANT a dû employer 8 gr. 2 d'urée, tandis qu'avec la sulfo-urée, en opérant avec la même vitesse, il nous a fallu 11 gr. 1. En outre, nos résultats permettent de confirmer les relations étroites existant entre les manifestations toxiques et la rapidité d'injection de la substance active.

Il serait intéressant de comparer ces doses toxiques de sulfo-urée aux doses d'hyposulfite de soude susceptibles de produire les mêmes accidents et déjà indiquées dans notre communication, soit 6 gr. par kilogramme de poids vif pour les lapins et les chiens, 4 gr. 5 à 5 gr. pour les chats. Donc, de ces deux substances à caractère réducteur renfermant toutes deux du soufre plus ou moins labile, celle dont la constitution est minérale apparaît plus toxique que celle dont la constitution est organique. La faculté de provoquer les crises musculaires semble par conséquent due à la molécule d'urée.

Etude des phénomènes rénaux et biliaires

Après avoir mis en parallèle les fonctions toxiques de la thio-urée et celles de l'urée, l'action diurétique de cette dernière étant bien connue, il nous semble intéressant de continuer la comparaison en recherchant les pro-

priétés diurétiques et cholagogues de la sulfo-urée, en nous proposant éventuellement de les comparer aux mêmes propriétés de l'hyposulfite de sodium déjà considéré. L'action diurétique de l'urée a été étudiée surtout par RICHET et MOUTARD-MARTIN, et récemment par SIMICI et MARCOU (20), à part des autres chercheurs. D'après ces auteurs, cette action diurétique est due à une électivité particulière de la molécule urée pour l'épithélium rénal.

Nous avons répété leurs essais en nous plaçant dans des conditions d'expérimentation analogues à celles dont nous disposions pour l'étude de la sulfo-urée.

La technique expérimentale fut la suivante : Le chien était préalablement anesthésié à la morphine-chloralose, la posologie étant par kilogramme de poids vif de 0 gr. 005 de chlorhydrate de morphine en injection sous-cutanée et 0 gr. 06 de la chloralose par la voie intra-veineuse. Avec cette combinaison, nous avons pu obtenir une bonne anesthésie, et dans la plupart des cas, même, l'augmentation des réflexes que l'on observe après l'emploi de la chloralose, a été supprimée. Nous avons pratiqué une fistule sur les uretères et le canal cholédoque, la vésicule biliaire étant isolée par ligature du canal cystique. Le dispositif compte-goutte de MAREY inscrit les débits urinaires et biliaires ; l'oncographe de ROY, les phénomènes vasomoteurs du rein gauche, les traces de l'activité du cœur et de la pression carotidienne étant pris à l'aide d'un manomètre à mercure. Les mouvements respiratoire sont inscrits grâce au tambour de MAREY.

Voici l'exposé de quelques expériences :

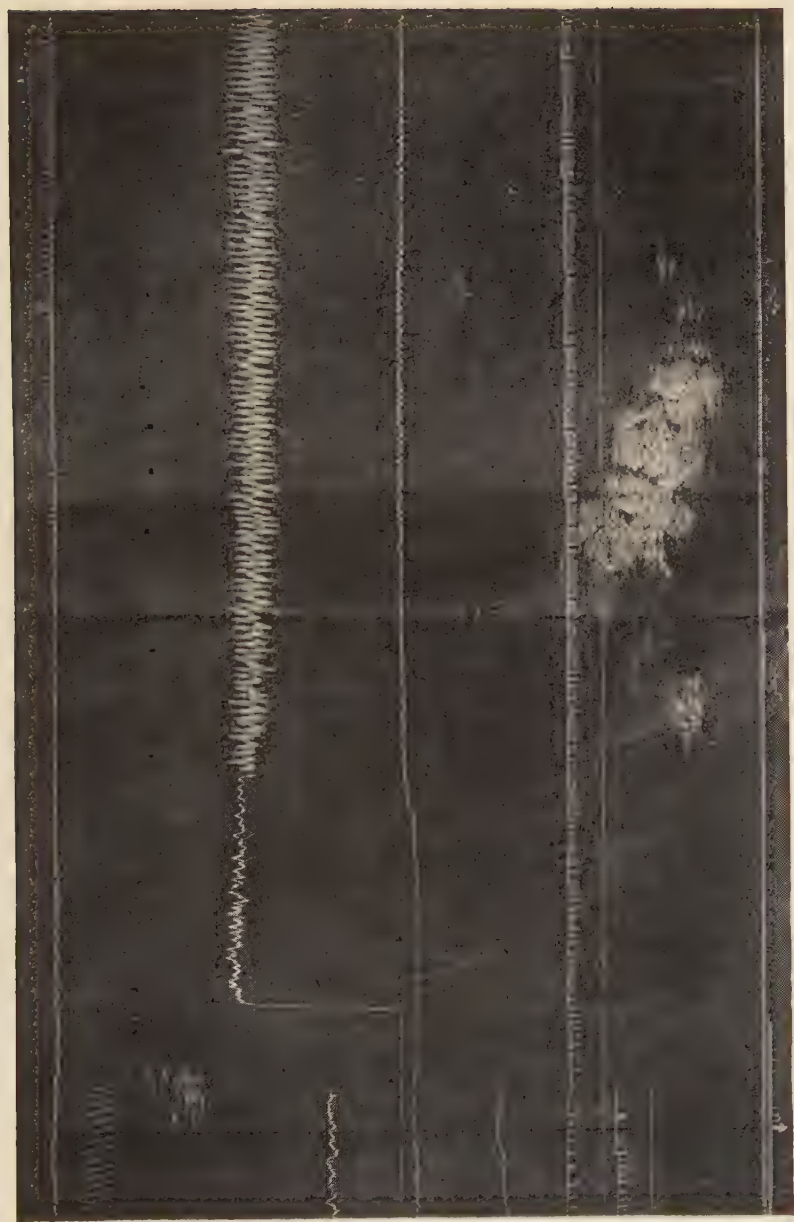


FIGURE 1. — Chien de 3 ans. Injection dans le duodénum d'une solution de l'urée : la dose de 1 gr. d'urée par kg. → fin de l'injection.
 Tracés : la respiration, l'activité du cœur, le volume rénal, le débit urinaire du côté droit, celui du côté gauche. Temps en secondes.

EXPÉRIENCE VIII

Chien de 3 ans, poids 9 kgs

Injection dans le duodénum de 90 cc. d'une solution d'urée à 10 %, soit 1 gr. par kilogramme de poids vif. Le tracé I indique le débit urinaire au cours de 3 heures suivant l'injection. Ayant inscrit séparément le débit de chaque rein, nous avons pu remarquer que le débit de l'organe sur lequel était appliqué l'oncographe était nul, l'urine éliminée par l'autre rein représentant donc la quantité totale éliminée par l'organisme (voir graphique), nos expériences confirmant exactement par ailleurs celles de SIMICI et MARCOU.

La sulfo-urée a été administrée soit en injection intra-duodénale, par l'introduction de la canule du trocart dans l'anse duodénale, soit par voie intraveineuse.

EXPÉRIENCE V

Chien de 3 ans, poids 7 kgs

Injection dans le duodénum de 70 cc. d'une solution de la sulfo-urée à 10 %, soit 1 gr. par kilogramme de poids vif.

Le tracé indique, comme ci-dessus, les débits urinaires et biliaires et le volume rénal. Il nous permet de constater l'augmentation brusque du débit urinaire pendant la première demi-heure ; au bout de ce temps, il atteint son maximum de 13 gouttes par minute. Après, on observe une diminution irrégulière du débit, qui, au bout de 3 heures, demeure cependant supérieur au débit normal. La courbe volumétrique du rein accuse une dila-

tation de l'organe au cours de la première demi-heure, bientôt suivie d'une vasoconstruction modérée et constante. Le débit biliaire semble avoir subi une augmentation légère, dès le début de l'expérience. De 0,1 goutte par minute qu'il était, 10 minutes avant l'injection, il est porté au maximum, soit 0,5 goutte au bout d'une demi-heure (tracé II).

Quant à la pression artérielle, elle a subi au début de l'expérience une augmentation, bientôt suivie d'un retour à la normale, où elle demeure pendant toute l'expérience.

EXPÉRIENCE II

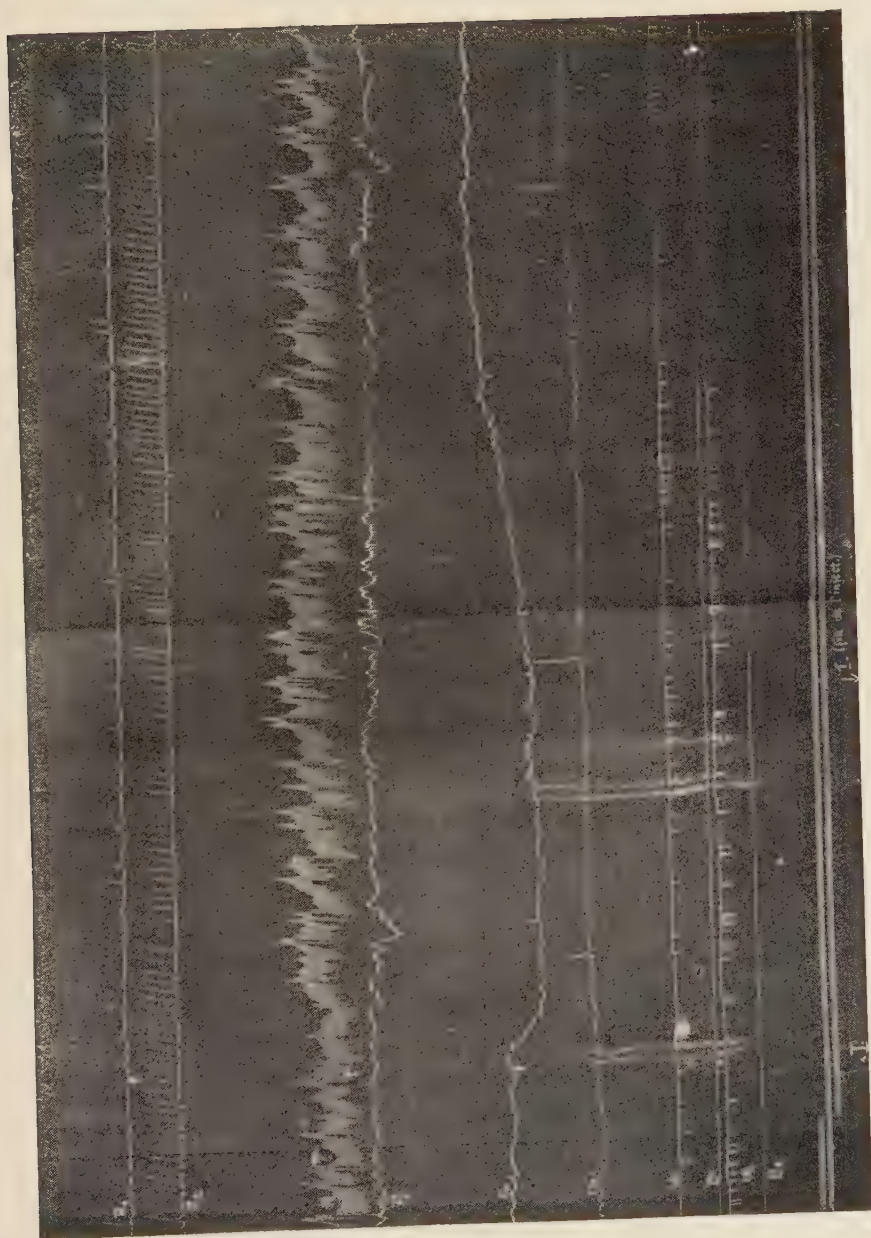
Chien de 2 ans, poids 9 kgs

Injection intraveineuse de 25 cc. d'une solution de sulfo-urée à 10 %, soit 0 gr. 26 par kilogramme, dans la veine saphène. Le débit urinaire semble peu influencé, il n'a été augmenté que de trois gouttes, maximum atteint en 10 minutes et redescendant rapidement à la normale.

EXPÉRIENCE III

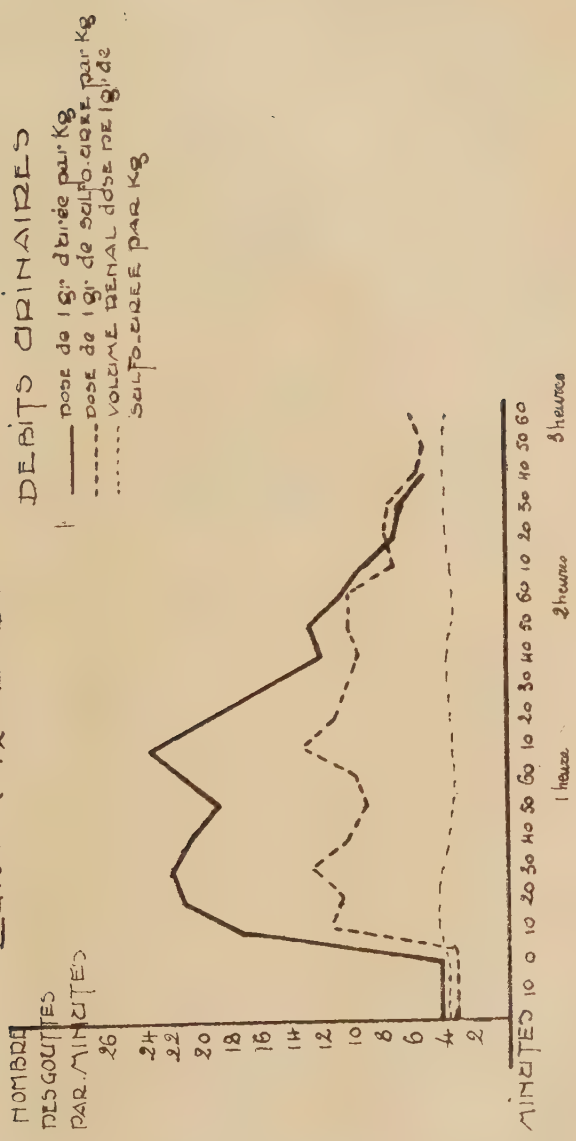
Chien de 3 ans, poids 7 kgs

Injection intraveineuse de 20 cc. d'une solution de sulfo-urée à 10 %, soit 0 gr. 23 par kilogramme de poids vif. Le débit urinaire avant l'injection était de 5 gouttes 2 par minute, puis au bout de 10 minutes atteint le maximum de 9 gouttes 7, descend doucement et, au bout de 40 minutes on peut compter encore 7 gouttes. Le débit biliaire ne subit aucune modification, l'oncographe inscrit une légère vasoconstriction. La pression artérielle augmente modérément, mais revient bientôt à la nor-



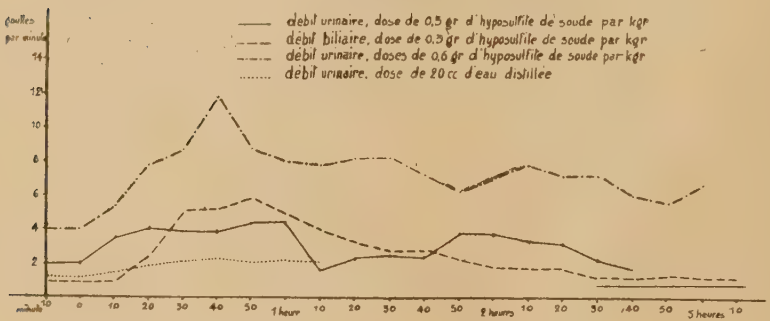
TRACÉ II. — Chien de 3 ans. Injection intraduodénale d'une solution de sulfo-uré (dose de 1 gr. de sulfo-urée par kg.). $\updownarrow$ durée de l'injection. Tracés : R, respiration, P, l'activité du cœur, O, volume rénal, U, débit urinaire, B, débit biliaire. Temps en secondes.

— GRAPHIQUE I —



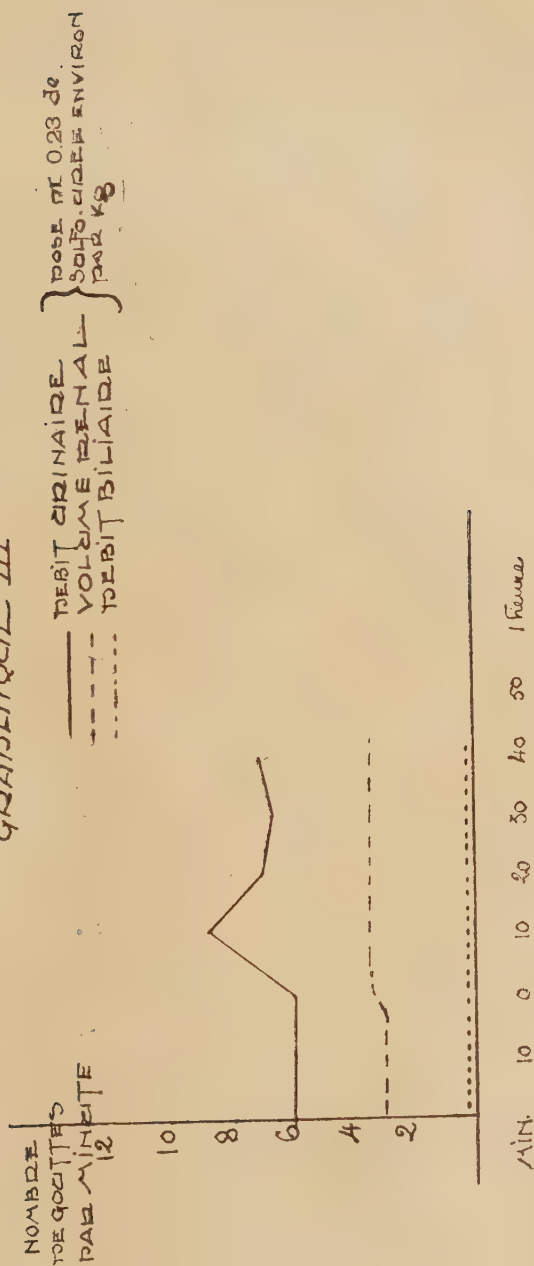
male. Le graphique III montre les résultats des expériences obtenus avec des solutions dosant 0 gr. 2 de sulfo-urée environ par kilogramme de poids vif. Nous avons constaté que le débit urinaire dans toutes ces expériences passe rapidement par un maximum non très élevé, puis tend à redevenir normal tout en restant encore, au bout de 40 minutes, légèrement supérieur au débit initial. De la vasodilatation au niveau du rein a été inscrite dans la plupart des cas, le débit biliaire n'a guère varié.

GRAPHIQUE II



Pour établir la comparaison avec l'action de l'hypo-sulfite de sodium sur les mêmes fonctions, nous donnons ici des graphiques de nos expériences (graphique II). Nous avons employé des doses plus faibles pour essayer d'obtenir une action diurétique à peu près semblable à celle produite par la sulfo-urée en injection intraduodénale. Le débit biliaire, qui ne variait presque pas avec la sulfo-urée, a augmenté fortement avec l'hyposulfite de soude. En injection intraveineuse, l'action de l'hyposulfite de soude sur le débit urinaire a été importante, rapide.

GRAPHIQUE III



et dépassait encore après une heure sa valeur initiale. Le mécanisme de cette action a été semblable à celui que nous avons constaté pour la sulfo-urée. En définitive, l'hyposulfite de soude et la sulfo-urée ont une action diurétique, peu prononcée d'ailleurs pour cette dernière, indépendante de toute vasodilatation des vaisseaux du rein. Cette action est due évidemment à sa qualité de corps cristalloïde, mais aussi à l'effet excitateur exercé sur l'épithélium rénal.

Il est alors intéressant d'observer les différences physiologiques profondes qui séparent des corps pourtant très voisins au point de vue chimique : l'urée et la sulfo-urée. Par l'introduction d'un atome de soufre dans la molécule de l'urée, on supprime une grande partie du pouvoir diurétique de cette dernière ; la sulfo-urée acquiert une propriété anticoagulante très marquée et sa toxicité pour les animaux paraît être nettement inférieure à celle de l'urée. Nous n'avons constaté, dans nos expériences, aucune différence notable dans l'action de ces deux substances sur le cœur et les vaisseaux. Elles ont, de plus, toutes deux même pouvoir hémolytique très intense. En ce qui concerne le système nerveux, l'urée et la sulfo-urée provoquent des crises cloniques avant la mort. Le rôle du soufre semble donc être très important au point de vue physiologique. Nous nous proposons d'approfondir plus tard cette question en cherchant à expliquer les faits rapportés ici.

L'hyposulfite de soude et la sulfo-urée ont une structure moléculaire très différente, mais la présence du soufre détachable, et la propriété antioxydante leur sont

communes. Etablissons maintenant la comparaison entre ces deux corps.

L'action toxique paraît être plus marquée pour le sel anorganique. La coagulation du sang est empêchée par l'une et l'autre dans les mêmes proportions, le système cardio-vasculaire n'a pas été influencé différemment ; néanmoins, l'hyposulfite de soude paraît être plus hypotenseur que la sulfo-urée. Les débits urinaire et biliaire ont été davantage augmentés avec l'hyposulfite de soude, et enfin, nous n'avons pu constater avec l'hyposulfite de soude les crises cloniques enregistrées avec la sulfo-urée.

CHAPITRE II

ÉTUDE MICROBIOLOGIQUE

Après les recherches de E. NICOLAS et G. NICOLAS sur la toxicité de la sulfo-urée et de l'urée pour les végétaux, il était intéressant de poursuivre des expériences analogues sur les bactéries. La bibliographie sur cette question est relativement pauvre et porte uniquement sur l'urée. Nous avons relevé seulement les travaux de PEJU et RAJAT (14) et de RAPPIN (16). RAPPIN mentionne une toxicité très marquée de l'urée pour le bacille de KÖCH ; par contre, il ressort de ses expériences que les autres espèces bacillaires ont été peu influencées. PEJU et RAJAT ont noté un polymorphisme chez les souches entretenues dans un milieu additionné d'urée. Ce caractère est variable avec les espèces et ces auteurs ont été conduits à diviser les bactéries expérimentées en trois groupes :

- 1° Les bactéries qui présentent ce polymorphisme en présence d'urée à un degré très important ;
- 2° Les bactéries qui sont relativement résistants ;
- 3° Les bactéries qui ne varient presque pas.

En ce qui concerne la sulfo-urée, nous n'avons trouvé aucun renseignement sur cette question.

Nous avons entrepris nos recherches en employant les quatre souches bactériennes suivantes :

Colibacille ;

Bacille Pyocyannique ;

Bacille Poratyphique du porc, en deux souches que nous avons désignées par les lettres L et V.

Nos études ont porté sur l'étude du développement des bactéries dans les milieux soit de l'urée ou de la sulfo-urée, sur la vitalité ou degré de résistance de ces bactéries dans les milieux considérés, et enfin sur les modifications de nature chimique subies par les substances ajoutées au milieu sous l'influence des bactéries (dédoublement de la sulfo-urée ou de l'urée).

La technique employée est la suivante : Le milieu de culture choisi est le bouillon de bœuf peptoné, dont le pH est de 7,4. Réparti en échantillons de 50 cc., sa stérilisation est obtenue par action de la chaleur à 120 degrés pendant 20 minutes. Ce bouillon stérile est additionné d'une quantité de solution à 10 % d'urée ou sulfo-urée en quantité suffisante pour obtenir le taux voulu, solutions préalablement stérilisées par filtration à la bougie (L 3), méthode évitant toute décomposition de l'urée ou de la sulfo-urée éventuellement possible par l'action de la chaleur. Nous nous sommes convaincu par ensemencement d'un bouillon ordinaire au moyen de ces solutions, de leur stérilisation complète. Le bouillon ainsi préparé a étéensemencé de souches microbiennes n'ayant pas plus de 24 heures, une anse dans chaque flacon. Des flacons n'ayant subi aucune addition d'urée ou de sulfo-urée nous ont servi comme éléments de contrôle. Toutes les 6 heures pendant 24 heures, nous nous sommes rendu compte de l'état des souches contenues dans chaque milieu.

Nous avons pu apprécier l'état de multiplication des bactéries par un examen visuel nous permettant d'observer un trouble plus ou moins accusé, ou avec plus de précision en employant l'opacimètre-diffusimètre de BAUDOIN-BÉNARD (2). Nous avons réalisé nos mesures de façon suivante : L'échantillon de milieu à expérimenter est choisi d'une épaisseur constante dans le godet de l'appareil, ; la comparaison est établie au moyen d'un étalon préparé en fixant au formol à 2 p. 1000 une suspension bactérienne de 18 heures, dont on fait varier l'épaisseur pour obtenir l'égalité d'opacité. Un étalon spécial est préparé pour chaque variété microbienne. Le degré d'opacité inscrit sur les tableaux d'expérience est exprimé en millimètres représentant l'épaisseur de l'étalon. Pour l'étude des échantillons où la culture bactérienne n'était pas encore avancée, nous avons utilisé la méthode de diffusimétrie de préférence à celle d'opacimétrie, les résultats obtenus étant plus précis. L'opacimétrie, au contraire, donne de meilleurs résultats quand la multiplication microbienne est assez complète. Nous exposerons plus loin nos opinions et nos observations sur l'emploi de cette méthode à l'égard des études bactériologiques. Nous avons été appelé à effectuer le broyage de membranes se formant dans les cultures de colibacille avant de pratiquer l'examen à l'opacimètre.

Nous nous sommes convaincu de la vitalité des bactéries placées dans un tel milieu, par ensemencement d'un bouillon normal au moyen d'un échantillon représenté par une anse de la culture. Un contrôle exercé, 24 heures après, nous a renseigné sur la présence ou l'absence des bactéries.

Nous avons, en outre, recherché le dédoublement hydrolytique éventuel de la sulfo-urée ou de l'urée, en plaçant au-dessus du liquide du papier tournesol susceptible de déceler un dégagement d'ammoniaque, ou du papier à l'acétate de plomb pour indiquer la présence de soufre libre (sous forme d'hydrogène sulfuré).

Exposons maintenant les procès-verbaux de quelques expériences avec les tableaux des résultats obtenus.

EXPÉRIENCE I

Flacons contenant 50 cc. de bouillon stérile additionné de 2 ccm. 5 de la solution à 10 % d'urée pour les uns, de sulfo-urée pour les autres, soit un taux de 0,5 %. Les résultats précis sont contenus dans le tableau 1^{er} (page 40). Le colibacille a subi de la part de l'urée une atténuation peu accusée de son développement ; on peut même constater à un stade moyen de l'expérience une exaltation de la prolifération bactérienne. L'atténuation du développement des germes reste cependant notable à l'examen par le diffusimètre, presque imperceptible au simple examen visuel. La sulfo-urée s'est opposée d'une manière beaucoup plus constante à l'évolution du colibacille, résultats appréciables dès le début de l'expérience au simple examen visuel.

Le bacille pyocyanique voit son développement entravé par l'urée et la sulfo-urée, les résultats étant analogues à ceux obtenus avec le colibacille, mais aucun stade d'exaltation de la prolifération n'a été constaté. Les bacilles paratyphiques de porc L. et V. ont donné les mêmes résultats.

La vitalité des microbes expérimentés n'a subi aucune influence ; les examens chimiques n'ont décelé aucun dédoublement hydrolytique de l'urée ou de la sulfo-urée avec libération de NH_3 et de H_2S .

EXPÉRIENCE II

Taux de l'urée et de la sulfo-urée, établi à 1 %. En ce qui concerne la multiplication, cette expérience a donné des résultats en tous points comparables à ceux de la précédente. Le développement des bacilles paratyphiques du porc dans ce cas particulier semble avoir été plus nettement entravé par la sulfo-urée, dont l'action toxique est en général plus marquée que celle de l'urée.

La vitalité des microbes n'a subi aucun affaiblissement, se manifestant encore parfaitement au bout de huit jours après l'ensemencement dans des milieux expérimentés. Pendant ce temps, les épreuves n'ont montré de même aucune modification chimique.

EXPÉRIENCE III

Taux de l'urée et de la sulfo-urée établi à 3 %. La sulfo-urée a exercé sur la multiplication une action empêchante d'une importance telle que le développement des bactéries était imperceptible au simple examen visuel, mais cependant décelable à l'opacimètre-diffusimètre. L'urée, à la même concentration, a permis un développement intense et presque normal des bactéries, l'action empêchante n'ayant pu être décelée que grâce à l'appareil de BAUDOIN-BÉNARD.

L'ensemencement de bouillon normal a montré la

conservation de la vitalité microbienne dans tous les milieux, et enfin on n'observe aucune modification chimique des substances en question.

EXPÉRIENCE IV

Taux de l'urée ou de sulfo-urée établi à 5 %. Les résultats obtenus sont analogues à ceux de l'expérience n° III ; l'urée exerce cependant une action empêchante plus notable que dans l'expérience précédente et décelable à l'examen visuel.

La vitalité des bactéries semble avoir été nettement influencée par la sulfo-urée. On n'a pu observer de traces de prolifération dans le bouillon normal ensemencé qu'au bout de 24 heures, tandis que le trouble était déjà abondant au bout de 6 heures dans les souches témoins et celles provenant du milieu contenant l'urée.

Les épreuves chimiques sont restées sans résultat positif dans toutes les expériences.

EXPÉRIENCE V

Nous avons tenté une autre expérience portant sur un milieu de culture contenant de la sulfo-urée au taux de 0,1 %. On a constaté que le colibacille, sous l'influence de la sulfo-urée, avait subi une faible exaltation de son pouvoir de prolifération, légèrement remarqué au cours de la première expérience, le développement des autres espèces bacillaires semblant, au contraire, avoir été nettement entravé.

Les résultats témoignent d'une toxicité beaucoup plus marquée pour la thio-urée que pour l'urée à l'égard des

bactéries dont le développement est gêné suivant le taux de ces corps dans le milieu de culture. La sulfo-urée, à partir d'une concentration de 0,5 %, gêne notablement le développement des microbes expérimentés, cette action nocive devenant très marquée à partir d'une concentration de 3 % ne permettant aux germes qu'un développement à peine perceptible.

A la concentration de 5 %, la sulfo-urée a provoqué même une atténuation de la vitalité des germes, se manifestant par le retard apporté au développement des bactéries placées au milieu favorable.

L'urée s'est montrée beaucoup moins toxique pour ces microorganismes n'opposant qu'un léger obstacle à leur développement, même à concentrations élevées pouvant aller jusqu'à 3 et 5 %.

N'ayant pu constater le dédoublement hydrolytique de l'urée et de la sulfo-urée, il semble rationnel d'admettre l'action toxique directe des molécules de ces corps. L'absence de décomposition de l'urée avec production de NH_3 paraît indiquer une absence de sécrétion de l'uréase par ces microbes.

L'EMPLOI DE L'APPAREIL DE BAUDOIN-BÉNARD

Qu'il nous soit permis d'exposer maintenant ici brièvement notre avis sur l'emploi de l'opacimètre-diffusimètre de BAUDOIN-BÉNARD, dont M. RINJARD nous avait suggéré l'idée de nous servir pour nos recherches. Malgré nos efforts et une enquête verbale auprès de spécialistes, nous n'avons pas réussi à trouver aucune indication

bibliographique sur l'emploi de cet appareil pour les dosages microbiologiques en dehors de la note des auteurs (2).

Il peut être monté en opacimètre ou en diffusimètre pour les expériences que nous avons effectuées. La technique employée par nous a été décrite au début du Chapitre II de ce travail. La diffusimétrie a semblé donner des résultats excellents pour l'examen de culture d'un faible développement : son emploi s'est montré quelquefois impraticable dans le cas de culture très compacte, où il devient impossible d'obtenir une épaisseur suffisante de l'étalon pour établir la comparaison. D'autre part, la proportionnalité qui semblerait devoir exister entre l'épaisseur d'une couche examinée et la dilution de la suspension microbienne n'est pas toujours respectée dans le cas du développement abondant des bactéries. Il y aurait ici, à notre avis, un arrêt partiel des rayons lumineux par une abondance des grains microbiens placés sur le trajet de la lumière diffusée. Il y aurait intérêt alors à transformer l'appareil en opacimètre qui donne, dans ce cas, des résultats précis et qui devient d'un emploi beaucoup plus large pour des cultures importantes.

On avait, la plupart du temps, employé jusqu'à présent pour la détermination de la richesse d'une culture bactérienne, soit l'examen visuel, soit, pour plus de précision, la numération des colonies microbiennes ou la pesée des cultures obtenues. L'emploi de l'appareil de BAUDOIN-BÉNARD nous a donné, en général, pleine satisfaction, permettant d'apprécier rapidement avec une précision remarquable le développement plus ou moins intense des espèces microbiennes mises en expérience.

TABLEAU I. — *Expérience première*

CONTROLE AU BOUT DE		7 HEURES		13 HEURES		19 HEURES		25 HEURES	
		Examen visuel	Epaisseur d'échantillon $\frac{5}{m}$	Examen visuel	Epaisseur d'échantillon $\frac{5}{m}$	Examen visuel	Epaisseur d'échantillon $\frac{5}{m}$	Examen visuel	Epaisseur d'échantillon $\frac{5}{m}$
Coli- bacille.	Témoin.	++	1,1	+++	2,0	+++	18,3	+++	28,0
	Urée.	++	0,8	+++	2,6	+++	15,4	+++	27,3
	Sulfo-urée.	θ	0,7	+	0,7	+++	10,0	+++	22,4
Pyocya- nique.	Témoin.	++	0,7	+++	3,7	+++	6,3	+++	7,3
	Urée.	+	0,5	+++	3,3	+++	5,1	+++	6,9
	Sulfo-urée.	+	0,55	++	2,7	+++	4,1	+++	6,3
Paraty- phique du Porc V.	Témoin.	+	0,5	+++	3,0	+++	5,3	+++	13,5
	Urée.	+	0,7	+++	2,3	+++	4,2	+++	12,5
	Sulfo-urée.	θ	0,4	+++	2,4	+++	4,1	+++	11,4

TABEAU II. — *Expérience troisième*

CONTROLE AU BOUT DE		6. HEURES		14 HEURES		20 HEURES	
		Examen visuel	Epaisseur d'échantillon 10 $\frac{m}{m}$	Examen visuel	Epaisseur d'échantillon 10 $\frac{m}{m}$	Examen visuel	Epaisseur d'échantillon 10 $\frac{m}{m}$
Coli- bacille.	Témoin. Urée.	++	1,0	++	18,3	++	19,0
	Sulfo-urée.	+ 0	0,6 0	++ +	13,0 2,8	++ +	19,6 3,0
Pyocya- nique.	Témoin. Urée.	++	1,1	++	9,7	++	10,8
	Sulfo-urée.	+ 0	0,6 0,7	++ +	7,1 1,1	++ +	14,5 1,9
Paraty- phique du Porc L.	Témoin. Urée.	+	2,4	++	6,5	++	9,9
	Sulfo-urée.	++ 0	1,5 1,8	++ +	4,9 1,3	++ +	8,0 2,4
Paraty- phique du Porc V.	Témoin. Urée.	++	0,7	++	6,0	++	12,1
	Sulfo-urée.	+ 0	0,5 0,4	++ +	4,0 0,8	++ +	9,2 6,0

TABLEAU III. — *Expérience quatrième*

CONTROLE AU BOUT DE		6 HEURES		12 HEURES		18 HEURES		24 HEURES	
		Examen visuel	Epaisseur d'échantillon 5 $\frac{m}{m}$	Examen visuel	Epaisseur d'échantillon 5 $\frac{m}{m}$	Examen visuel	Epaisseur d'échantillon 5 $\frac{m}{m}$	Examen visuel	Epaisseur d'échantillon 5 $\frac{m}{m}$
Coli- bacille.	Témoin.	++	1,1	+++	2,0	+++	18,3	+++	28,0
	Urée.	θ	0,5	+	1,0	++	2,2	++	2,2
	Sulfo-urée. (1)	θ	0,7	θ	0,6	θ	0,7	θ	7,0
Pyocy- anique.	Témoin.	++	0,7	+++	3,7	+++	6,3	+++	7,3
	Urée.	θ	0,3	θ	0,3	++	1,9	++	4,0
	Sulfo-urée.	+	0,7	+	1,0	+	1,4	+	2,3
Paraty- phique du Porc V.	Témoin.	+	0,5	+++	3,0	+++	5,3	+++	13,5
	Urée...	θ	0,3	θ	0,3	++	0,8	++	2,5
	Sulfo-urée.	+	1,4	+	1,7	+	2,1	+	1,8

(1) Le trouble du bouillon après l'addition de sulfo-urée, a été dû probablement à des causes étrangères au développement microbien.

CONCLUSIONS

1° Nous avons pu constater une action anticoagulante complète de la sulfo-urée à la concentration de 3 % dans le liquide sanguin, et l'action analogue de l'hyposulfite de soude à la concentration de 2 1/2 %. En ce qui concerne l'urée, les résultats se montrent très différents, la coagulation n'étant que ralentie (se produisant entre 35 et 60 minutes seulement) par des concentrations élevées, allant jusqu'à 5 % ;

2° L'urée, ainsi que la sulfo-urée, se sont montrées dans nos expériences des agents spécifiques de l'hémolyse des globules rouges du sang des animaux. Cette hémolyse, presque dans tous les cas, a été absolument complète et ne donnait aucun dépôt ;

3° L'étude de la toxicité de la sulfo-urée nous a permis de conclure — en comparant nos résultats à ceux obtenus par GRÉHANT dans ses expériences sur la toxicité de l'urée — à une action nocive plus prononcée de l'urée sur l'organisme animal, l'action de l'hyposulfite de soude étant, d'autre part, encore plus intense que celle de l'urée ;

4° Le cœur et la pression sanguine ne sont que modé-

rément influencés par ces substances; néanmoins, l'hyposulfite de soude paraît être plus hypotenseur que l'urée. L'arrêt du cœur, lors de la mort par l'intoxication, est précédé de l'arrêt de la respiration ;

5° Il nous a été donné de constater par la sulfo-urée, parallèlement aux résultats obtenus par GRÉHANT pour l'urée, des crises cloniques apparaissant avant la mort, phénomène que l'administration de doses toxiques d'hyposulfite de soude n'a pas permis de constater. Donc, on peut admettre la dépendance de ce phénomène et de la molécule d'urée ;

6° L'action diurétique spécifique de l'urée se trouve dans la sulfo-urée entravée notablement par la présence d'un atome de soufre. De son côté, l'hyposulfite de sodium a une action diurétique plus prononcée que celle de la sulfo-urée, tout de même moins nette que celle de l'urée.

Nous avons constaté pour ces trois substances une action vasodilatatrice passagère sur les vaisseaux du rein, bientôt suivie d'une vasoconstriction plus ou moins prononcée. Il faut donc conclure à l'indépendance de la sécrétion rénale provoquée et de la circulation rénale, l'action diurétique de ces corps étant due d'une part à une excitation directe de l'épithélium rénal, d'autre part aux qualités cristalloïdes de la sulfo-urée et de l'hyposulfite de soude ;

7° L'hyposulfite de soude s'est montré un cholagogue puissant, action que nous n'avons pas constaté à propos de la sulfo-urée ;

8° L'action de la sulfo-urée et de l'urée sur les micro-organismes s'est manifestée de façons différentes :

a) La sulfo-urée à partir d'une concentration de 0,5 % gêne notablement le développement du colibacille, du bacille pyocyannique et des deux souches de bacille paratyphique du porc. Cette action gênante devenant très marquée à partir d'une concentration de 3 % et ne permettant aux germes qu'un développement à peine perceptible par les méthodes les plus sensibles dont nous disposions. Au contraire, la concentration de 0,1 % a produit sur le colibacille une légère excitation, tout en opposant un obstacle au développement des autres souches ;

b) L'urée s'est montrée beaucoup moins toxique pour ces microorganismes, n'opposant qu'un léger obstacle à leur développement même à concentrations élevées, pouvant aller jusqu'à 3 et 5 % ;

c) Bien que le développement des germes ait été nettement entravé par ces substances, la vitalité des bactéries semble n'avoir pas été atteinte. Cependant, la sulfo-urée à concentration de 5 % a provoqué une atténuation de la vitalité, accusée par le retard apporté au développement des bactéries transportées en milieu favorable ;

d) La sulfo-urée, aussi bien que l'urée, n'ont subi aucune modification hydrolytique chimique appréciable sous l'influence des souches microbiennes expérimentées ;

9° L'emploi de l'appareil optique de BAUDOUIN-BÉNARD nous a permis d'apprécier les avantages d'une méthode présentant de réelles qualités par la rapidité des manipulations et par une précision remarquable. La facilité

avec laquelle cet appareil peut être monté — soit en opacimètre, soit en diffusimètre — nous a rendu possible l'expérimentation dans tous les cas, la diffusimétrie étant employée pour l'examen des cultures à faible développement, l'opacimétrie donnant des meilleurs résultats pour l'appréciation des cultures très peuplées.

Vu : *Le Doyen*,
H. ROGER.

Vu : *Le Président de Thèse*,
TIFFENEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

1. BACKMANN. — *Festschrift Olof Hammarsten*, 1906, p. 140.
2. BAUDOIN-BÉNARD. — *Bullet. de la Soc. de Chimie biologique*, t. IV, 1922, p. 454.
3. GALLOIS. — *Essai physiol. sur l'urée*, thèse, Paris, 1857.
4. GRÉHANT. — *Recherches expérim. sur la toxicité de l'urée*, thèse, Paris, 1908.
5. GRÉHANT et QUINQUAUD. — *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1884, p. 494.
6. KOLLIKER (cité d'après GRÉHANT).
7. LEBDUSKA. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XCVIII, 1928, p. 264.
8. LEBDUSKA. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XCVIII, 1928, p. 1171.
9. LUCINI et CABIBBE. — *Atti d. r. Acad. de fisiocrit. in Siena*, 1899, p. 23.
10. NICOLAS (E. et G.). — *C. R. de l'Acad. des Sc.*, t. 180, 1925, p. 1286.
11. NICOLAS et LEBDUSKA. — *C. R. de l'Acad. des Sc.*, t. 186, 1928, p. 1441.

12. NICOLAS et LEBDUSKA. — *C. R. de l'Acad. des Sc.*, t. 186, 1928.
13. NYIRI. — *Wiener, Klinische Wochenschrift*, 1922, n° 26.
14. PEJU et RAJAT. — *C. R. Soc. de Biol.*, t. 58, 1906, p. 477.
15. POISEULLE et GOBLEY. — *Gazette hebdom. de Méd. et de Chir.*, 1879.
16. RAPPIN. — *Bulletin Médical*, t. XV, 1911, p. 1032.
17. RICHTER et MOUTARD MARTIN. — *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1881, p. 465.
18. QUINQUAUD. — *Am. de la Policlin. de Paris*, 1895 et 1896.
19. SEYVETZ et SISLEY. — *Bull. de la Soc. Chim. de France*, t. XXXIII, 1922, p. 672.
20. SIMICI et MARCOU. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XCVIII, 1928, p. 455.
21. SISLEY. — *Revue générale des Matières colorantes*, 1911, p. 337.
22. SISLEY. — *Pli cacheté déposé au greffe du tribunal des Prud'hommes de Lyon*, le 4 novembre 1907.
23. WIDAL. — *Presse Médicale*, oktober 1907, Paris.
24. WURTZ. — *Dictionnaire de Chimie*, vol. III, 1878, p. 126.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	9

CHAPITRE I

Etude physiologique

I. Etude comparative de l'action de la thio-carbamide et de la carbamide sur la coagulation du sang	13
II. L'action de la thio-urée et de l'urée sur les globules rouges	15
III. Toxicité de la sulfo-urée et de l'urée, son action sur diverses fonctions physiologiques	19

CHAPITRE II

I. Etude microbiologique	32
II. L'emploi de néphélomètre de BAUDOIN-BÉNARD.	38
CONCLUSIONS	43
BIBLIOGRAPHIE	47
